

HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR

Patent number: JP11302173

Publication date: 1999-11-02

Inventor: SUZUKI TSUNESHI; ANDO TOMOYUKI; TSUCHIYA KATSUTOSHI; NAKANISHI OSAMU; SAITO AKIKO; YAMASHITA TAKASHI

Applicant: MITSUI CHEM INC

Classification:

- international: A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/44

- european:

Application number: JP19980106742 19980416

Priority number(s):

Abstract of JP11302173

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having histone deacetylase inhibitory action and improved in problems associated with safety, toxicity, pharmacokinetics, activity intensity and the like, by including a specific benzamide derivative (salt) as active ingredient.

SOLUTION: This inhibitor is obtained by including, as active ingredient, a benzamide derivative (salt) of formula I A is a (substituted) pyridine ring or condensed pyridine ring; X is a directed bond, a group of formula II, formula III [(e) is 1-4; (g) is 0-4] or the like; (n) is 1-4; Q is a group of formula IV [R7 is H or a (substituted) 1-4C alkyl] or the like; R1 and R2 are each H, a halogen, amino, a 1-4C alkyl or the like; R3 is amino or OH]. The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction between a compound of the formula A-X-R9 [R9 is NH2 or C(=G)OH (G is O or S)] and a compound of formula V [R10 is NH2 when R9 is C(=G)OH, while being C(=G)OH when R9 is NH2 ; R11 is a (protected) amino or (protected) OH].

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

BEST AVAILABLE COPY

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/44

識別記号

AED

F I

A 6 1 K 31/44

ABA

AED

ABC

ABA

ABF

ABC

ABN

ABF

ABN

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 26 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-106742

(71)出願人 000005887

三井化学株式会社

(22)出願日

平成10年(1998)4月16日

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

(72)発明者 安藤 知行

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

(72)発明者 土屋 克敏

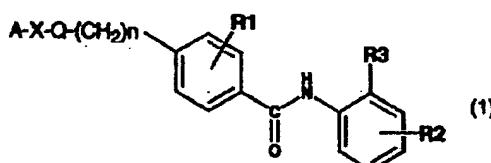
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

最終頁に続く

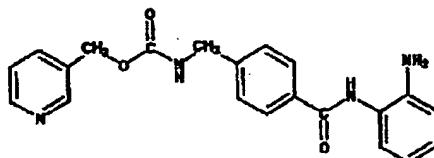
(54)【発明の名称】ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

(57)【要約】(修正有)

【解決手段】下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。

たは免疫抑制剤として有用である。特に、制癌剤として
効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

化合物の具体的な例を示すと、

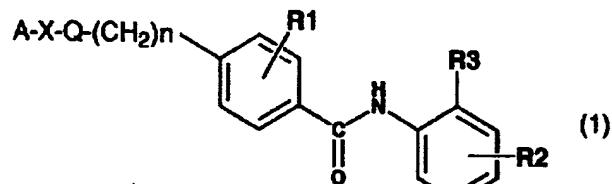


になる。

【効果】上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬ま

【特許請求の範囲】

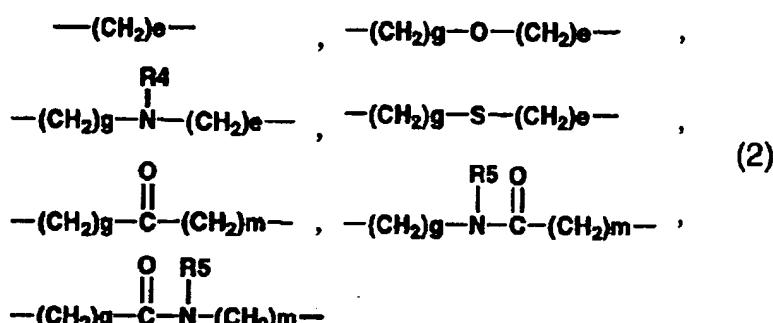
【請求項1】 式(1) [化1]



[式中、Aは置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のバ

ーフルオロアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1~4のアルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基を1~4個有する)を表す。Xは直接結合または式(2) [化2]

【化2】



[式中、eは1~4の整数を表す。gおよびmはそれぞれ独立して0~4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基または式(3) [化3]

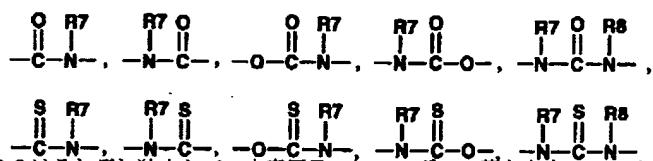
【化3】



(式中、R6は置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す)で表されるアシル基を表す。R5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。nは1~4の整数を表す。Qは式(4)

【化4】

【化4】

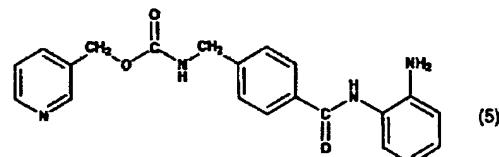


(式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。R1およびR2はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1~4のアルコキシカ

ルボニル基を表す。R3は、アミノ基または水酸基を表す。]で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項2】 式(5) [化5]

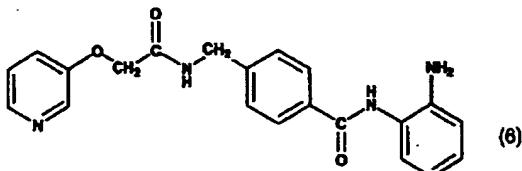
【化5】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項3】 式(6) [化6]

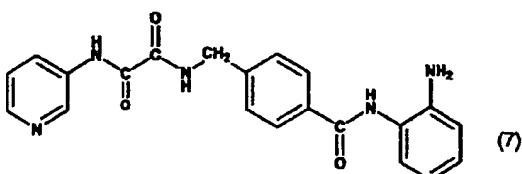
【化6】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項4】 式(7) [化7]

【化7】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する制癌剤。

【請求項6】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する皮膚病の治療および/または改善剤。

【請求項7】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する感染症の治療および/または改善剤。

【請求項8】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有するアレルギー性疾患の治療および/または改善剤。

【請求項9】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する自己免疫性疾患の治療および/または改善剤。

【請求項10】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する遺伝子治療効果増強剤。

【請求項11】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する血管性疾患の治療および/または改善剤。

【請求項12】 請求項1～4のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも1つ有効成分として含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体に関する。さらに詳しくは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく、制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

【0002】

【従来技術】細胞の核内でDNAはヒストンと複合体を形成し、高次に折り畳まれたクロマチン構造をとり不活性な状態に保たれている (Knezeticら、Cell 1、45: 95-104、1986など)。核内で遺伝子の転写が行われるためには、その構造をほどけた状態に導き、様々な転写因子がDNAと接触できるようになることが必要である (Felsenfeldら、Cell 1、86: 13-19、1996)。古くよりヒストンのアセチル化と転写の活性化の関係は報告されていたが、転写活性化に繋がる構造変化を引き起こす作用の1つが、ヒストンのアセチル化であることが明らかになつた (Hongら、J. Biol. Chem. 268: 305-314、1993など)。また、そのアセチル化をコントロールしているのがヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase) とヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase; HDA) であり、近年その重要性が認識されている (A. Csordas、Biochem. J. 265: 23、1990など)。古くから細胞周期の停止や分化の誘導が確認されていた酪酸ナトリウムは代表的なHDA阻害剤であり (L. S. Cossensら、J. Biol. Chem. 254: 1716、1979など)、臨床的な利用も試みられた (Novogrodskyら、Cancer 51: 9-14、1983およびMillerら、Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 23: 1283-1287、1987)。しかし、基本的な阻害活性が低く生体内での持続性も短いため、効果を示すには高い投与量が必要であった。そこで、酪酸のプロドラッグで持続性の向上がはかられている (Zi-Xingら、Cancer Res. 54: 3494-3499、1994およびKasukabeら、British J. Cancer 75 (6): 850-854、1997など)。

【0003】また、天然物のトリコスタチンA (TSA) が細胞周期の停止 (吉田ら、Exp. Cell Res. 177: 122-131、1988)、増殖停止、分化の誘導 (吉田ら、Cancer Res. 47: 3688-3691、1987)、細胞形態変化、アポトーシスの誘導を導くことが見いだされた。そのメカニズムとしてTSAがin vitroでの高活性なHDA阻害剤であることが確認された (吉田ら、J. Biol. Chem. 265: 17174、1990)。

【0004】また、その他のHDA阻害剤の研究が続

られ、トラポキシン (Itazakira, J. Antibi. 43 (12) : 1524-1534, 1990など)、フェニル酪酸 (Carducciら, Clin. Cancer Res. 2 (2) : 379, 1996など)などにも阻害作用が見いだされている。これらのHDA阻害剤は、細胞周期の停止や分化誘導作用を持つことから、第一に制癌剤への応用が期待されている。また、HDA阻害剤は、その他に様々な薬剤への応用が期待されている。

【0005】すなわち細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば自己免疫疾患、皮膚病、感染症 (Darkin-Rattrayら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 13143-13147, 1996)などの治療・改善薬、さらには遺伝子治療におけるベクター導入の効率化 (Dionら, Virology, 231: 201-209, 1997)、導入遺伝子の発現亢進 (Chenら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 5798-5803, 1997)など様々な応用が試みられている。しかし、これまでの阻害剤は安定性、毒性、薬物動

態や活性強度など考慮すると医薬品として十分に満足できるレベルには達したものはない。そこでそれらの問題点を解決した薬剤の開発が強く望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、これまでのHDA阻害剤の問題点を改善した、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤や遺伝子治療の効果増強薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

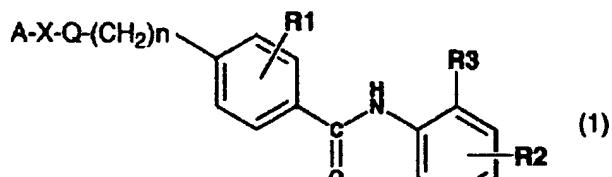
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、既に分化誘導作用を有することを報告しているベンズアミド誘導体 (特願平09-260277) が、強いHDA阻害作用を持つことを確認し、本発明を完成させた。

【0008】すなわち本発明は、【1】 式 (1) 【化8】

【0009】

【化8】

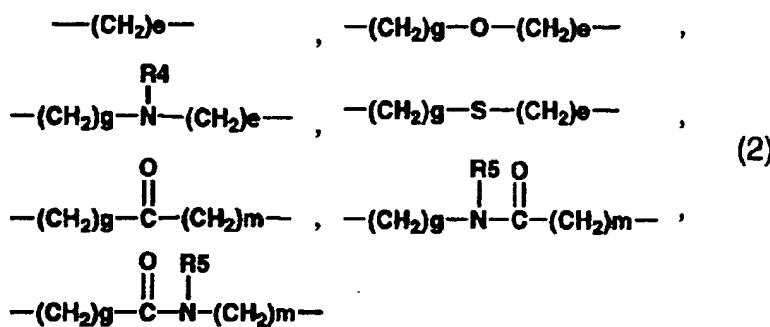


【式中、Aは置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環 (置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のバ

ーフルオロアルキル基、炭素数1~4のバーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1~4のアルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基を1~4個有する)を表す。Xは直接結合または式(2)【化9】

【0010】

【化9】



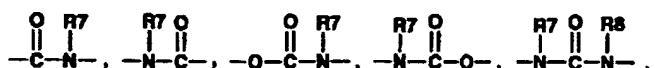
【式中、eは1~4の整数を表す。gおよびmはそれぞれ独立して0~4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基または式(3)【化10】

【0011】

【化10】

【式中、R6は置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のバーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す)で表されるアシル基

を表す。R₅は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。nは1～4の整数を表す。



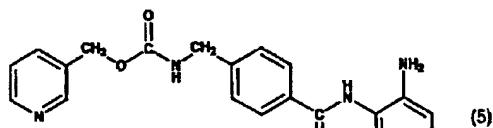
(式中、R₇およびR₈はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。

【0014】R1およびR2はそれぞれ独立して、水素原子、ハログン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のペーフルオロアルキル基、炭素数1～4のペーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。

【0015】R3は、アミノ基または水酸基を表す。]で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[2]式(5)「化12」

[0016]

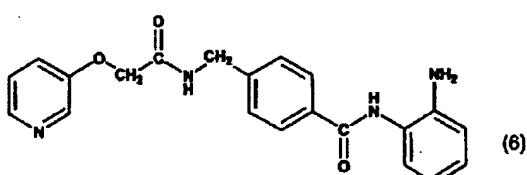
【化 1 2】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[3]、式(6)、[化13]

桂醫用 (33)

[化13]



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストンデアセチラーゼ阻害剤であり、また、[4] 式(7) [化14]

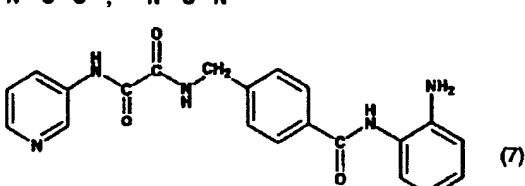
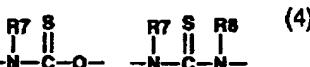
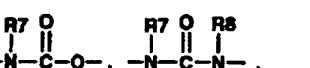
[0018]

[化 14]

〔0012〕 Qは式(4) [化11]

[0013]

【化 11】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[5] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、[6] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する皮膚病の治療および/または改善剤であり、また、[7] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する感染症の治療および/または改善剤であり、また、[8] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有するアレルギー性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[9] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する自己免疫性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[10] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する遺伝子治療効果増強剤であり、また、[11] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する血管性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[12] [1]～[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

[9019]

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2～8を意味する。

【0020】式(1)で示される化合物における縮合ピリジン環とは、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの2環式縮合ピリジン環などを挙げることができる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

〔0021〕炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメ

チル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、イソブロボキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

【0022】炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパンオイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0023】炭素数1～4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパンオイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0024】炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。炭素数1～4のバーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0025】炭素数1～4のバーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルコキカルボニル基とは、例えばメトキカルボニル基、エトキカルボニル基などを挙げることができる。

ボニル基、エトキカルボニル基などを挙げることができる。

【0026】置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、ピリジン環からなる群より選ばれた基を1～4個有するものを挙げができる。薬理学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、マル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げができる。

【0027】医薬品とは制癌剤の他、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患などの治療および/または改善薬または遺伝子治療効果増強剤を表す。式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0028】以下、本発明の式(1)で示される代表的化合物を表-1【表1～表14】に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0029】

【表1】

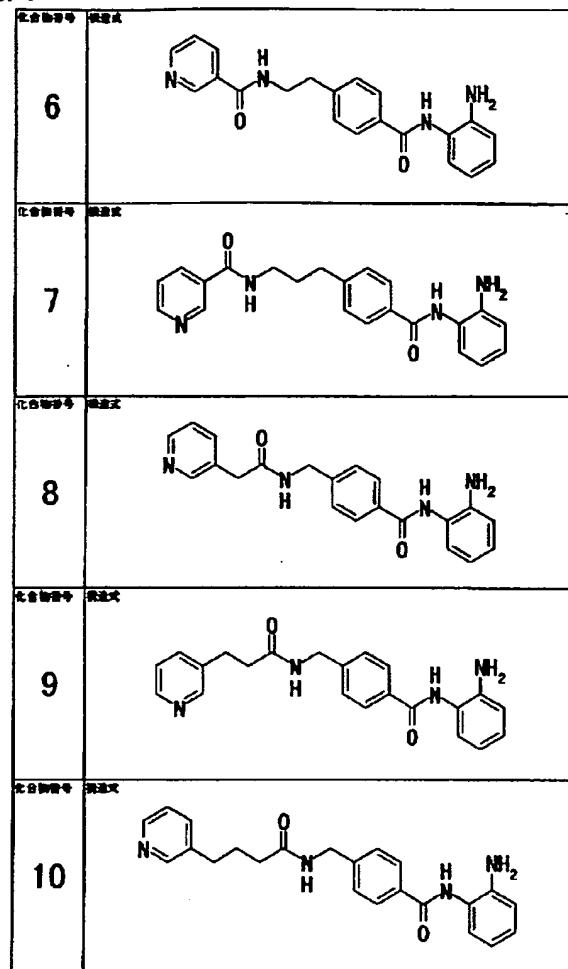
表-1

化合物编号	1	
化合物编号	2	
化合物编号	3	
化合物编号	4	
化合物编号	5	

【0030】

【表2】

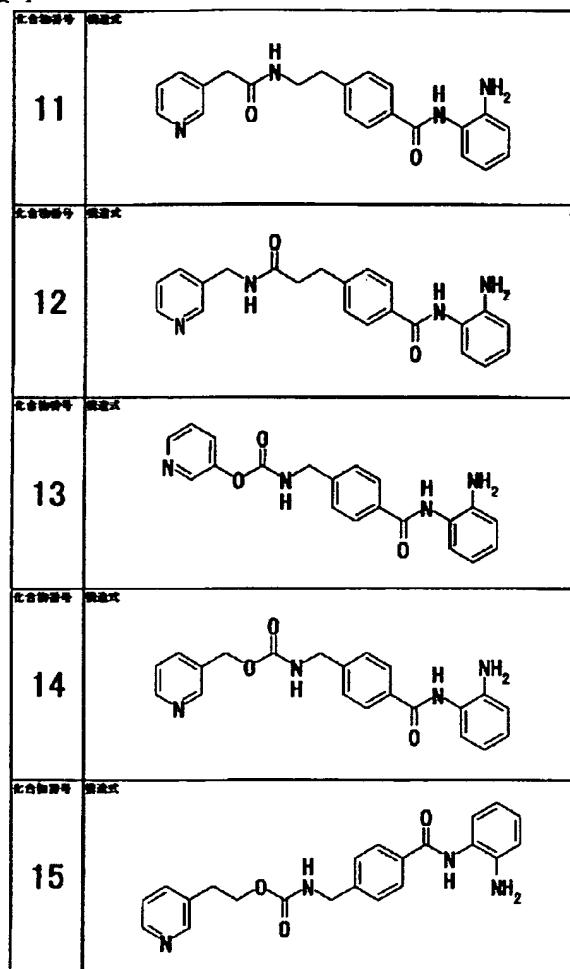
表-1



【0031】

【表3】

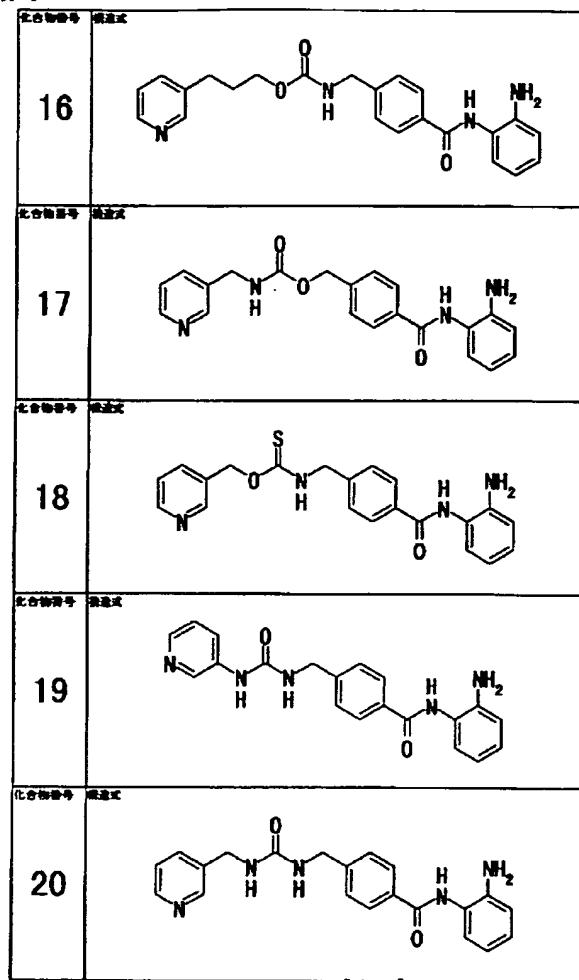
表-1



【0032】

【表4】

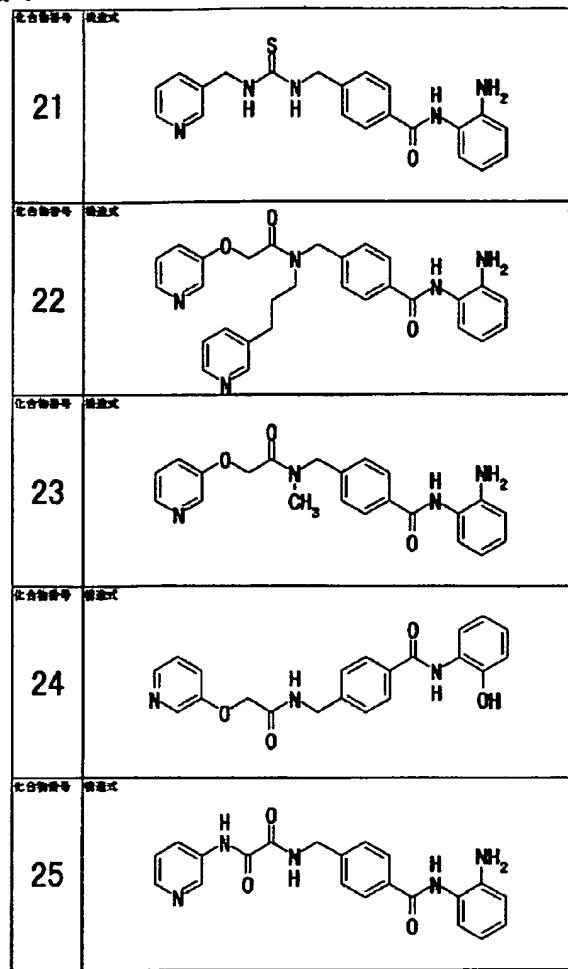
表-1



【0033】

【表5】

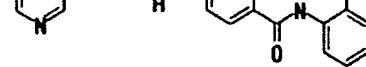
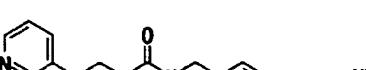
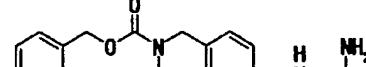
表一



【0034】

【表6】

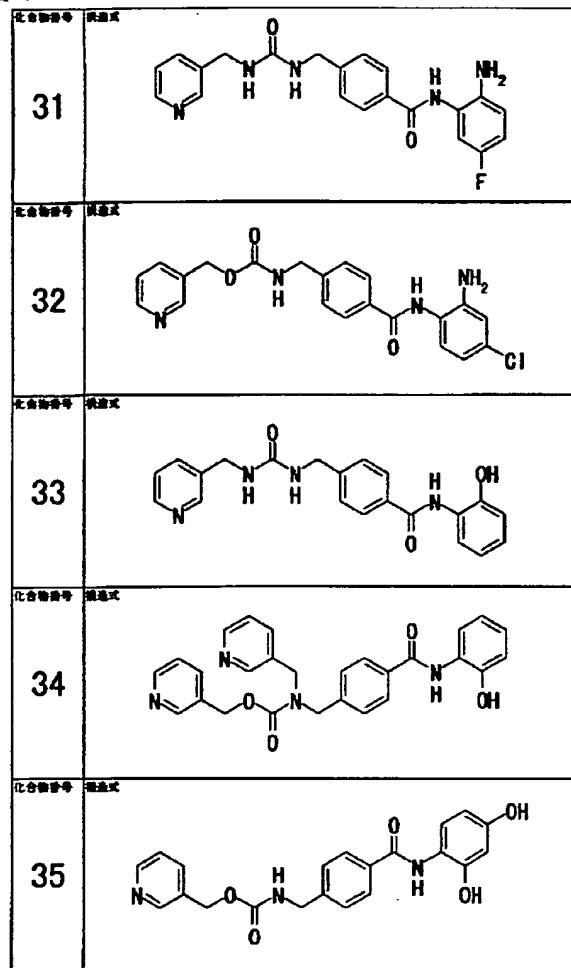
表-1

化合物序号	简述式
26	
27	
28	
29	
30	

【0035】

【表7】

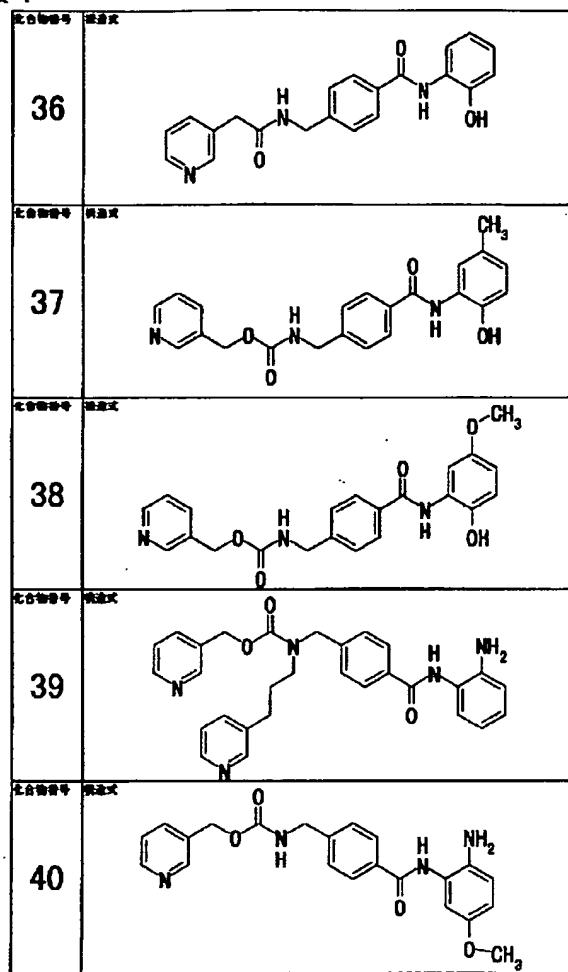
卷一



[0036]

【表8】

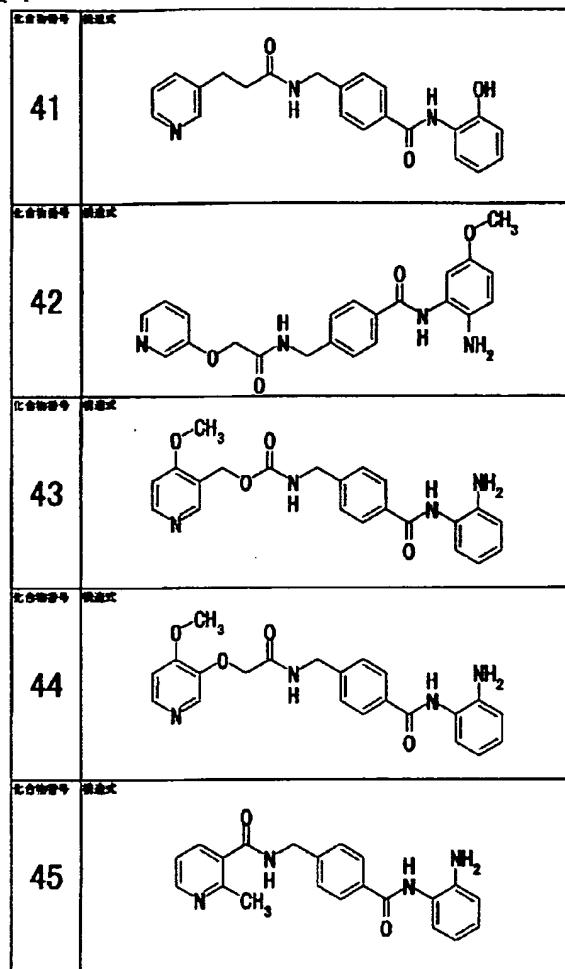
表-1



【0037】

【表9】

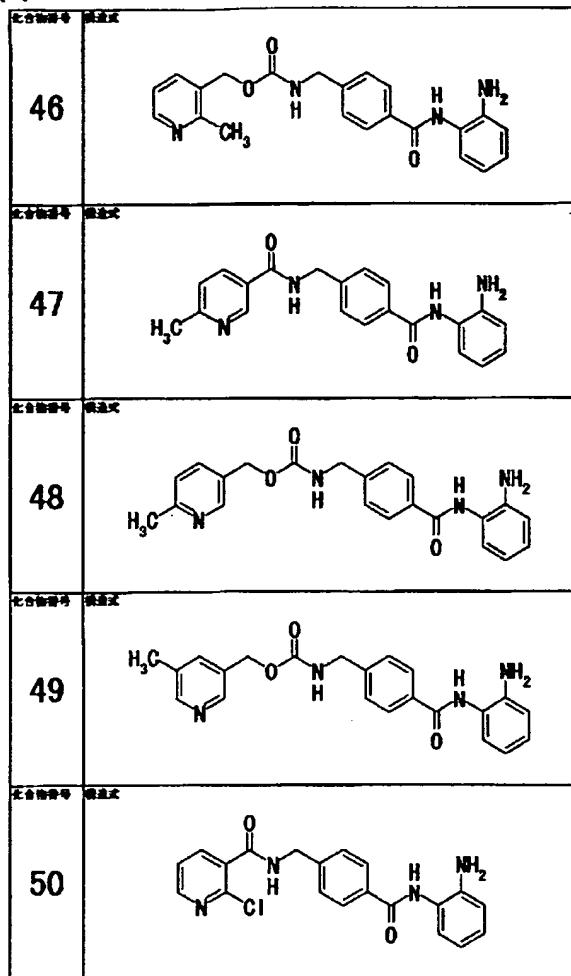
表-1



[0038]

【表10】

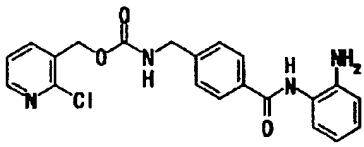
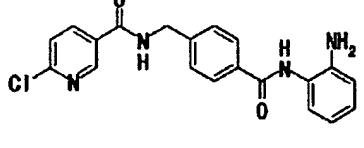
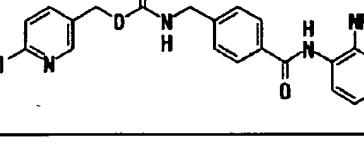
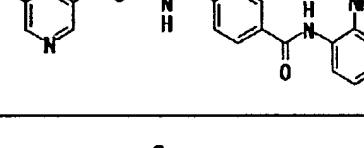
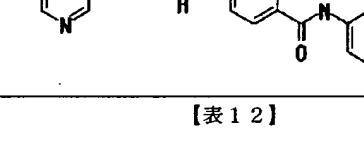
表-1



【0039】

【表11】

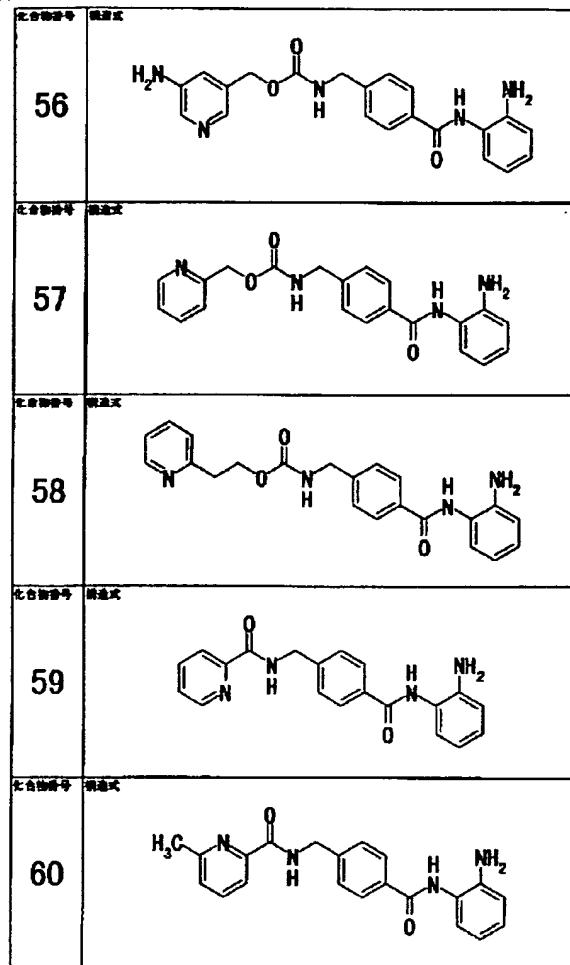
表1-1

化合物号	51	
化合物号	52	
化合物号	53	
化合物号	54	
化合物号	55	

【0040】

【表1-2】

表1-1



【0041】

【表1-3】

表-1

化合物番号	構造式
61	
62	
63	
64	
65	

【0042】

【表14】

表-1

化合物番号	構造式
66	
67	

本発明の式(1)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩の製造は、特願平09-260277に記載の方法によって行うことができるが、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(8)【化15】

【0043】

【化15】

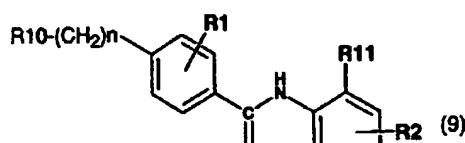
A-X-R9 (8)

[式中、AおよびXは前記と同義。R9は-C(=G)

OH (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す) または-NH₂を表す。] で示される化合物と式 (9) [化16]

【0044】

【化16】



[式中、R1、R2およびnは前記と同義。R10はR9が-C(=G)OH (Gは前記と同義)のときは-NH₂を表し、R9が-NH₂のときは-C(=G)OH (Gは前記と同義)を表す。R11はtert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表す。] で示される化合物を縮合反応に付すか、

(b) 式 (10) [化17]

【0045】

【化17】

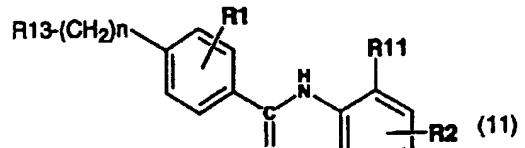
A-X-R12 (10)

(式中、AおよびXは前記と同義。R12は-OHまたは-NH₂を表す。) で示される化合物と式 (11)

【化18】

【0046】

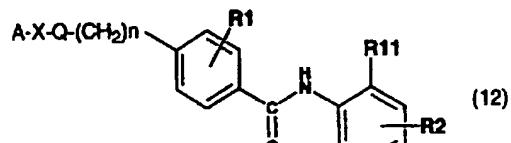
【化18】



(式中、R1、R2、R13およびnは前記と同義。R13は-OHまたは-NH₂を表す。) で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式 (12) [化19]

【0047】

【化19】

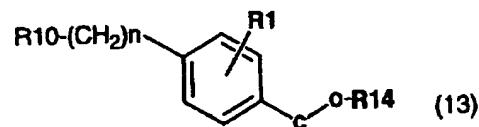


(式中、A、X、Q、n、R1およびR11は前記と同義。) で示される化合物の保護基を除去することにより本発明の化合物を得ることができる。

(c) 式 (8) で示される化合物と式 (13) [化20]

【0048】

【化20】

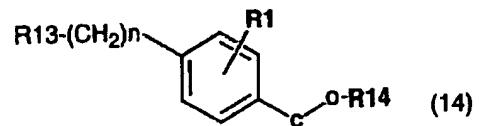


(式中、R1、R10およびnは前記と同義。R14は、メチル基、エチル基またはtert-ブチル基を表す。) で示される化合物を縮合反応に付すか、

(d) 式 (10) で示される化合物と式 (14) [化21]

【0049】

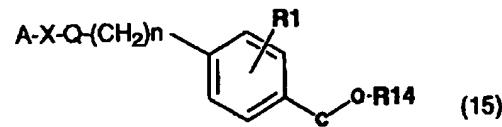
【化21】



(式中、R1、R13、R14およびnは前記と同義。) で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式 (15) [化22]

【0050】

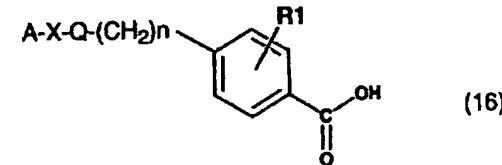
【化22】



(式中、A、X、Q、n、R1およびR14は前記と同義。) で示される化合物を加水分解して得られる式 (16) [化23]

【0051】

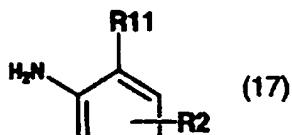
【化23】



(式中、A、X、Q、nおよびR1は前記と同義。) で示される化合物を式 (17) [化24]

【0052】

【化24】

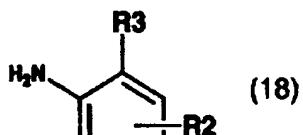


(式中、R₂およびR₁₁は前記と同義。)で示される化合物と縮合反応に付して得られる式(12)で示される化合物の保護基を除去することによっても本発明の化合物を得ることができる。

(e) 式(16)で示される化合物と式(18)【化25】

【0053】

【化25】

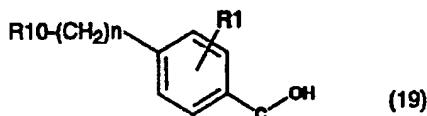


(式中、R₂およびR₃は前記と同義。)で示される化合物を縮合反応に付すことによっても本発明の化合物を得ることができる。

【0054】代表的な中間体の合成について述べる。式(8)で示される化合物は、式(19)【化26】

【0055】

【化26】

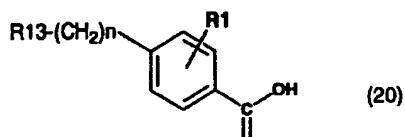


(式中、R₁、R₁₀およびnは前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(17)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。

【0056】式(11)で示される化合物は、式(20)【化27】

【0057】

【化27】



(式中、R₁、R₁₃およびnは前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(17)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。式(17)で示される化合物は、式(18)で示される化合物に保護基を導入することにより得ることができる。

【0058】次に反応について述べる。

(a) の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、カルボン酸成分【式(8)においてR₉が-C(=G)OH(Gは前記と同義)】で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物】と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは4-ニトロフェノールなどのフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分【式(8)においてR₉が-NH₂で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-NH₂で示される化合物】と縮合させることによって行うことができる。

【0059】また、カルボン酸成分【式(8)においてR₉が-C(=G)OH(Gは前記と同義)】で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物】を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分【式(14)においてR₉が-NH₂で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-NH₂で示される化合物】と縮合させることによって行うことができる。

【0060】また、カルボン酸成分【式(8)においてR₉が-C(=G)OH(Gは前記と同義)】で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物】をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分【式(8)においてR₉が-NH₂で示される化合物または式(9)においてR₁₀が-NH₂で示される化合物】と縮合させることによって行うことができる。

【0061】さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0062】反応は、通常-20~+50°Cで0.5~48時間行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0063】(b) の縮合反応は、式(10)または式

(11) で示される化合物のどちらか一方をホスゲン、チオホスゲン、N, N' -カルボニルジイミダゾールやN, N' -チオカルボニルジイミダゾールなどを用いて活性化した後、もう一方の化合物と反応させることによって行うことができる。反応は、通常-20~+50℃で0.5~48時間反応を行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応を行う。

【0064】(c) の縮合反応は、(a) の縮合反応と同様の方法により行うことができる。

【0065】(d) の縮合反応は、(b) の縮合反応と同様の方法により行うことができる。式(11)で示される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。例えば、式(12)においてR11が、tert-ブロキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合には、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

【0066】式(1)で示される化合物の塩は、式(1)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬学的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまたフリーハーの式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0067】式(1)で示される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0068】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。ここで細胞の増殖に関わる疾患とは、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、糖尿病などが挙げられる。

【0069】悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、肺腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、脾癌、胰島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組

織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。皮膚病とは乾せん、アカネ、湿疹、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。感染症とは、様々な細菌、ウィルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。血管性疾患とは、動脈硬化症などが挙げられる。遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0070】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0071】錠剤の形態に成形する際には、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0072】丸剤の形態に成形する際には、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0073】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化

合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0074】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釀剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0075】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0076】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0077】本発明のこれら医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0078】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限ではなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0079】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当たり、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0080】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0081】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例1 (ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用)

(1) $[^3\text{H}]$ アセチルヒストンの調製

K562細胞 (10^8 個) を $[^3\text{H}]$ n-酪酸ナトリウムで標識し、吉田らの方法 (J. Biol. Chem., 265: 17174, 1990) に従ってヒストンを抽出した。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素の部分精製

K562細胞 (2.5×10^8 個) より採取した核を吉田らの方法 (J. Biol. Chem., 265: 17174, 1990) により抽出し、その抽出液を Mono Q HR5/5 (ファルマシア社) を用い、0～1MのNaClの濃度勾配によりヒストン脱アセチル化酵素の部分精製を行った。

(3) ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

(1) で調製した $[^3\text{H}]$ アセチルヒストンを $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ と(2)で調製したヒストン脱アセチル化酵素分画 $2\ \mu\text{l}$ を含む緩衝液A [組成: 5mMリン酸カリウム (pH 7.5)、5%グリセロール、13mM EDTA] $50\ \mu\text{l}$ 中で、10分間37°Cにて反応をさせた。2.5規定塩酸を添加して反応を停止した後、酢酸エチル $550\ \mu\text{l}$ を加え、ボルテックスおよび遠心を行い、酢酸エチル層 $400\ \mu\text{l}$ をシンチレーションバイアルに採取し、2mlのシンチレーターを加えて反応により遊離した $[^3\text{H}]$ 酢酸の放射活性を測定した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定は、供試化合物をDMSOに溶解後、緩衝液Aで適宜希釈して反応系に添加して、50%の酵素阻害を惹起する薬物の濃度 (IC_{50} : μM) を求めた。以下に、実験結果を、表-2 [表15～表17] に示した。

【0082】

【表15】

表-2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

詳細な説明の 表-1中の化合物番号	活性値 (IC_{50} : μM)
1	2.01
4	9.13
5	4.20
8	4.23
9	7.01
11	18.50
12	6.89
13	0.87
14	3.22
15	3.72
16	2.88
17	2.66
18	2.43
19	1.94
20	5.11
22	2.46

【0083】

【表16】表-2 続き (1)

詳細な説明の 表-1 中の化合物番号	活性値 (IC_{50} : μM)
2 3	3. 3 0
2 4	1. 6 9
2 5	4. 5 3
2 6	7. 0 7
2 7	8. 7 7
2 8	1. 8 0
2 9	4. 8 5
3 0	5. 0 4
3 1	1 0. 4 3
3 2	2 4. 3 0
3 3	3. 0 1
3 4	4. 1 1
3 6	6. 8 9
3 8	1 2. 2 5
3 9	1. 4 2
4 0	1. 7 5
4 1	3. 7 2
4 2	2. 9 9
4 3	3. 2 7
4 4	5. 4 0

【0084】

【表17】表-2 続き (2)

詳細な説明の 表-1 中の化合物番号	活性値 (IC_{50} : μM)
4 5	3. 9 0
4 6	4. 1 7
4 7	2. 5 0
4 8	2. 3 0
5 0	4. 8 6
5 1	2. 1 2
5 2	3. 8 6
5 3	2. 5 2
5 4	1. 2 2
5 5	2. 6 3
5 7	2. 2 2
5 8	3. 4 8
5 9	1. 0 0
6 0	1. 9 2
6 1	3. 1 4
6 2	3. 1 7

6 3	4. 7 6
6 4	0. 5 3
6 5	4. 3 6
6 6	3. 5 9
6 7	2. 2 0
酪酸ナトリウム	1 9 0

【0085】参考例1

N-(2-アミノフェニル)-4-[*N*-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号14)の合成

(1-1) 4-アミノメチル安息香酸21g(140mmol)のジクロロメタン(450ml)懸濁液に、トリエチルアミン42ml(300mmol)を加えた。氷冷下、内温を3~8℃に保ちながら無水トリフルオロ酢酸60g(287mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液を滴下した後、3時間攪拌した。飽和重曹水中に反応液をあけた後、さらに10%塩酸水溶液で酸性にした。析出したゲル状沈澱物を、濾取、乾燥することにより、4-(*N*-トリフルオロアセチルアミノメチル)安息香酸30g(収率87%)を乳白色固体として得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.47(2H, d, J =5.8Hz), 7.39(2H, d, J =8.1Hz), 7.93(2H, d, J =8.1Hz), 10.08(1H, t, J =5.8Hz), 12.95(1H, br. s).

【0086】(1-2) *o*-フェニレンジアミン10.8g(1.0mol)のジオキサン(1000ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(500ml)を加え、氷冷下ジテルトブキシジカルボネート218g(1.1mol)のジオキサン(500ml)溶液を加えた。室温で6時間攪拌後、一晩放置した。溶媒を1/2容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより*N*-テルトブキシカルボニル-*o*-フェニレンジアミン6.8.4g(収率32%)を白色固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl3) δ ppm: 1.51(9H, s), 3.75(2H, s), 6.26(1H, s), 6.77(1H, d, J =8.1Hz), 6.79(1H, dd, J =7.3, 8.1Hz), 7.00(1H, dd, J =7.3, 8.1Hz), 7.27(1H, d, J =8.1Hz).

【0087】(1-3) 工程(1-1)で得られた化合物30g(121mmol)のジクロロメタン(200ml)懸濁液に、氷冷しながら(内温10~15℃)オキザリルクロライド21g(165mmol)を徐々に滴下した。その際にときどき(およそ2ml滴下する毎に0.1ml)DMFを加えた。全量滴下後、発泡が止まるまで攪拌し、その後40℃で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエンで過剰のオキザリルクロライ

ドを共沸し、再度ジクロロメタン (100 ml) に溶解した。工程 (1-2) で得られた化合物 22 g (110 mmol) のジクロロメタン (100 ml) - ピリジン (200 ml) 溶液に、先に調製した酸クロライト溶液を冰冷下 (内温 7 ~ 9°C) 滴下した。滴下終了後、室温まで昇温させた後、一晩放置した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥。溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール-ジソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)ベンズアミド 2.8 g (収率 58%) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (9H, s), 4.48 (2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1Hz), 7.54 (2H, d, J=8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.68 (1H, b. r. s), 9.83 (1H, s), 10.10 (1H, br. t, J=5.9Hz).

【0088】 (1-4) 工程 (1-3) の化合物 1.3 g (3.0 mmol) のメタノール (120 ml) - 水 (180 ml) 懸濁液に炭酸カリウム 4.7 g (3.4 mmol) を加え、70°Cで4時間加熱攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、乾燥することにより、4-アミノメチル-N-[2-(N-tert-ブキシカルボニル)アミノフェニル]ベンズアミド 10.3 g (定量的) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.80 (2H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 8.69 (1H, br. s), 9.77 (1H, br. s).

【0089】 (1-5) 3-ピリジンメタノール 3.8 4 mg (3.5 mmol) を 5 ml の乾燥 THF に溶解し、N, N' -カルボニルジイミダゾール 5.23 mg (3.2 mmol) を室温で加えた。1時間攪拌した後、工程 (1-4) の化合物 1.0 g (2.9 mmol) の乾燥 THF 溶液 6 ml を加えた。室温で一夜放置後、クロロホルム 100 ml を加え、水 20 ml で3回洗浄した。ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で精製し、N-[2-(N-tert-ブキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド 1.2 g をアモルファス状固体として得た (定量的)。

1H NMR (270MHz, CDCl3) δ ppm: 1.51 (9H, s), 4.45 (2H, d, J=5.9Hz), 5.16 (1H, s), 7.10-7.50 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=8.1Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, d, J=4.4Hz), 8.63 (1H, s), 9.17 (1H, s).

【0090】 (1-6) 工程 (1-5) の化合物 1.2 g (2.8 mmol) をメタノール 10 ml に溶解した。4規定塩酸-ジオキサン溶液 20 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液にあけた後、クロロホルム 60 ml で 3 回抽出した。飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 0.88 g の結晶を得た。ついでエタノール 1.6 ml で再結晶を行い、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド 6.68 mg (収率 73%) を得た。

mp. 159-160°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9Hz), 4.86 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3Hz), 6.78 (1H, d, J=7Hz), 6.97 (1H, t, J=7Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, d, J=3.7Hz), 8.59 (1H, s), 9.61 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

【0091】

【発明の効果】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
A 61 K 31/44
ADA
ADU
ADZ
AGZ

// A 61 K 48/00

F I
A 61 K 31/44
ADA
ADU
ADZ
AGZ

48/00

(72)発明者 中西 理
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(72)発明者 斎藤 明子
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(72)発明者 山下 俊
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.